

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
Prof. Dr. Olaf Ortmann
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Effects of Morcellation on Long-Term Outcomes in Patients with Uterine
Leiomyosarcoma*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dr. Wolfgang Nemec

2016

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
Prof. Dr. Olaf Ortmann
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Effects of Morcellation on Long-Term Outcomes in Patients with Uterine
Leiomyosarcoma*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dr. Wolfgang Nemec

2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Buchholz

2. Berichterstatter: PD Dr. Fritsche

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2017

In Erinnerung an meinen lieben Vater

Vorwort

Diese Arbeit wurde im Rahmen einer Dissertation von Herrn Dr. W. Nemec zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin am Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Leiter: Prof. Dr. Ortmann) der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg verfasst. An dieser Arbeit waren sowohl der Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Leiter: Prof. Dr. Ortmann) der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg als auch das Tumorzentrum Regensburg e.V. (Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg, Leitung: Frau PD Dr. Klinkhammer-Schalke) beteiligt. Als Autoren von Seiten des Lehrstuhls für Frauenheilkunde und Geburtshilfe waren Herr Dr. W. Nemec, Herr Prof. Dr. S. Buchholz, Frau Dr. E.C. Inwald und Herr Prof. Dr. O. Ortmann beteiligt. Von Seiten des Tumorzentrums Regensburg e.V. waren Frau PD Dr. M. Klinkhammer-Schalke und Herr Dr. M. Gerken als Koautoren beteiligt.

Diese Arbeit wurde durch das im Springer Verlag erscheinende „The Archives of Gynecology and Obstetrics“ am 22. April 2016 elektronisch publiziert. Zum jetzigen Zeitpunkt (Stand Ende Juli 2016) war ein Veröffentlichungstermin in der Printversion des Journals noch nicht bekannt. Gegründet im Jahre 1870 als „Archiv für Gynaekologie“, hat „Archives of Gynecology and Obstetrics“ eine lange Tradition. Seit 1922 dient die Zeitschrift das Organ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. „Archives of Gynecology and Obstetrics“ ist in über 40 Ländern weltweit im Umlauf und wird in „PubMed / Medline“ und „Science Citation Index Expanded / Journal Citation Report“ indexiert. Die Zeitschrift publiziert zur Veröffentlichung eingeladene und eingereichte Reviews; peer-reviewed Originalartikel über klinische Themen und Grundlagenforschung sowie Nachrichten, Ansichten, Leitlinien und Stellungnahmen aus allen Sub-Spezialitäten in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Der Impact Faktor (JCR) 2015 lag bei 1,680.²⁷

Fragestellung des Projekts:

Ziel war es die klinischen Langzeitergebnisse bei Patientinnen mit uterinen Leiomyosarkomen (ULMS) anhand unterschiedlicher Arten von Hysterektomien in Bezug auf Morzellierung und andere Faktoren zu vergleichen. Diese Studie wurde mit Daten aus einem populationsbasierten klinischen Krebsregister durchgeführt.

Einleitung:

Uterine Leiomyosarkome sind hoch maligne und schnell wachsende Tumore der glatten Uterusmuskulatur. Auf Grund ihrer Seltenheit machen ULMS maximal 1-2% aller uterinen Malignome aus.¹ Laut einer aktuellen Studie aus nordeuropäischen Staaten beträgt jährliche Inzidenz des ULMS zwischen 0,3 und 0,4 pro 100.000 pro Jahr.² Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 52 Jahren.²⁵ Die chirurgische Entfernung ist die wichtigste Therapiemaßnahme.^{3,4} ULMS Patientinnen sind im Allgemeinen asymptomatisch oder deren Symptome ähneln benignen uterinen Leimyomen. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es weder spezifische Tumormarker noch verlässliche radiologische Diagnosemöglichkeiten um ein Myom von einem ULMS zu unterscheiden. Das bedeutet, dass viele ULMS in frühen Stadien als Leiomyome behandelt werden^{5,6} und dadurch die Diagnose eines malignen Tumors erst postoperativ gestellt wird. Wegen der mittlerweile häufigeren Anwendung laparoskopischer Techniken steigt auch die Verwendung von elektrischer Gewebemorcellierung, also der intraabdominellen Gewebezerkleinerung durch ein elektrisch rotierendes Messer. Obwohl nur wenige Studien über die Sicherheit der Morcellierung bei vorher nicht diagnostizierten ULMS existieren, ist der Nachweis für ein Risiko von unbeabsichtigter und nachteiliger Verbreitung von Tumorgewebe in der Bauchhöhle und das Becken beschrieben.^{7,8} Auf dieser Datenlage basierend, kommunizierte die amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration, FDA) im April 2014 eine Sicherheitswarnung für die Verwendung dieser elektrischen Morcellatoren.²⁶

Angewendete Methoden:

Zunächst wurde eine retrospektive Monocenter-Analyse an der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Regensburg durchgeführt um die Rate der zufällig entdeckten ULMS zwischen 2008 und 2013 bei Patientinnen mit Myomresektionen zu erheben.

In einem zweiten Schritt wurden alle Patientinnen mit uterinen Leiomyosarkomen ab Erstdiagnose 2004 aus den Daten des Tumorzentrums Regensburg analysiert. Das Einzugsgebiet dieses klinischen Krebsregisters umfasst mehr als 2,2 Millionen Menschen, darunter auch das Universitätsklinikum Regensburg, 53 regionale Krankenhäuser und mehr als 1.500 niedergelassene Ärzte. Die Datenerfassung beinhaltet Diagnose, Behandlung, Langzeit-follow-up, Krankheitsverlauf und Sterblichkeit. Der Vital-Status der Patientinnen wurde von den regionalen Meldeämtern erhalten und Todesbescheinigungen wurden bis Dezember 2014 miteinbezogen. Zur Darstellung von Patientencharakteristika wurde

deskriptive Statistik angewendet. Eine retrospektive Kohortenanalyse wurde mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt um die 5-jahres-Gesamtüberlebenszeit, das rezidivfreie Überleben und die kumulativen Rezidivraten zu ermitteln. Zum Vergleich des therapieabhängigen Überlebens mit oder ohne Morcellierung wurde der Log-Rank-Test verwendet. Um für Alter, FIGO-Stadium, Grading, schnelles Wachstum, abnorme Blutungen, und die Diagnose uterus myomatosus adjustierte Hazard Ratios zu schätzen, wurden multivariable Cox-Regressionsmodelle angewandt. Hierbei wurde eine schrittweise Regression vorwärts zur Variablenauswahl durchgeführt. Alle statistischen und deskriptiven Analysen wurden mit SPSS-Software durchgeführt.

Forschungsergebnisse:

Zwischen Januar 2008 und Dezember 2013 wurden insgesamt 984 Myom-Patientinnen mit Hysterektomie an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Regensburg behandelt. Der Anteil der zufällig entdeckten ULMS unter den Myomresektionen betrug 0,51%.

In einem zweiten Schritt führten wir eine Ergebnisanalyse bei Patientinnen die mit histologisch gesichertem ULMS im klinischen Krebsregister des Tumorzentrums Regensburg zwischen Januar 2004 und Dezember 2013 registriert waren. Die Kohorte umfasste 64 Patientinnen die an 16 Abteilungen behandelt wurden. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose war 53,8 Jahre, das mediane Alter betrug 52,9 Jahre. Präoperativ konnten aus den klinischen Aufzeichnungen drei anfängliche diagnostische Hauptparameter identifiziert werden: schnelles Wachstum der Myome oder der Gebärmutter (21,9%), die Diagnose uterus myomatosus (54,7%) und abnorme Blutungen (42,2%). Die FIGO Stadien verteilten sich wie folgt: I bei 48,4%, II bei 20,3%, III bei 10,9% und IV bei 15,6% der Patientinnen. Alle Patientinnen erhielten eine primäre Operation. Bei 67,2% aller Patientinnen wurde eine Laparotomie durchgeführt, 17,2% erhielten eine laparoskopische Herangehensweise, 9,4% wurden vaginal und die restlichen 6,3% hatten einen Wechsel von laparoskopischer zu offener abdominale Hysterektomie. Bei 23,4% der Patientinnen wurde morcelliert. Das Durchschnittsalter für Morcellierung lag bei $50,7 \pm 8,5$ Jahren (medianes Alter 48,7) im Vergleich zu nicht-morcellierten Patientinnen mit $54,7 \pm 11,7$ Jahren (medianes Alter 54,6). In der Gruppe der morcellierten Patientinnen hatten 66,7% FIGO-Stadium I. In der Gruppe der nicht-morcellierten hatten 42,9% FIGO-Stadium I. Die Klassifikation der Residualtumore war in 66,7% der Patientinnen mit Morcellierung nicht verfügbar.

Der Kaplan-Meier-Schätzer für medianen Follow-up lag bei 5,5 Jahren (95% KI: 4,0-7,1). 40,6% der Patientinnen starben innerhalb der Beobachtungszeit. Mittleres und medianes Gesamtüberleben für alle Patientinnen war 5,9 bzw. 5,5 Jahre. Das 5-jahres-Gesamtüberleben betrug 59,9%. Das mittlere und das mediane rezidivfreie Überleben lag für alle Patientinnen bei 5,7 bzw. 3,1 Jahren. Das 5-jahres-rezidivfreie Überleben betrug 47,8%. 26,7% der Patientinnen mit Morcellierung und 44,9% der Patientinnen ohne Morcellierung starben. Das mediane Gesamtüberleben für Morcellierung lag bei 10,6 Jahren und 6,4 Jahren für nicht morcellierte Patientinnen. Das 5-jahres-Gesamtüberleben mit Morcellierung betrug 76,0% im Vergleich zu 54,8% bei Patientinnen ohne Morcellierung ($p = 0,115$). Die unadjustierte Hazard Ratio (HR), abgeleitet von der Cox-Regression, für Patientinnen mit Morcellierung betrug 0,428 ($p = 0,125$), die HR nach Adjustierung lag bei 0,644 ($p = 0,460$). Das 5-jahres-rezidivfreie Überleben war 64,0% im Vergleich zu 42,8% bei Patientinnen ohne Morcellierung ($p = 0,104$; unadjustierte HR 0,484, $p = 0,111$, adjustierte HR 0,607, $p = 0,306$). Aufgrund der geringen Anzahl von Fällen waren die Ergebnisse zum 5%-Niveau nicht signifikant. Eine schrittweise vorwärts gerichtete Variablenauswahl für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben identifizierte das FIGO-Stadium und die Diagnose Uterus myomatosus als signifikante prognostische Faktoren im Cox-Regressionsmodell. Rezidive in der Gruppe der Patientinnen mit Morcellierung kamen in 26,7% der Fälle vor, im Vergleich zu 34,7% in der Gruppe ohne Morcellierung ($p=0,562$). Die kumulative 5-jahres Rate für alle Rezidive (lokale und entfernte) betrug 23,0% bei ULMS Patientinnen mit Morcellierung im Vergleich zu 43,2% bei Patientinnen ohne Morcellierung ($p=0,204$). Die 5-jahres Rate für lokale Rezidive lag bei 6,7% gegenüber 11,7% bei Patientinnen, die ohne Morcellierung operiert wurden ($p=0,579$). Die 5-jahres Rate für Fernmetastasen-Rezidive betrug 16,0 vs. 18,3% bei Patientinnen mit bzw. ohne Morcellierung ($p=0,301$). Patientinnen mit FIGO I Stadium zeigten das beste 5-jahres-Gesamtüberleben mit 73,4% im Gegensatz zu FIGO II-IV (40,9%). Das mediane Gesamtüberleben für FIGO-Stadium I lag bei 10,6 Jahren, im Vergleich zu den FIGO-Stadien II-IV mit nur 3,6 Jahren. Paarweise Vergleiche im Log-Rank-Test der drei wichtigsten diagnostischen Parameter für ein besseres Gesamtüberleben zeigten nur Signifikanz für die Indikation/Diagnose Uterus myomatosus ($p = 0,003$) im Vergleich zu nicht signifikanten Ergebnissen bei einem schnellen Wachstum eines Myom oder der Gebärmutter im Allgemeinen ($p = 0,801$) und bei abnormen Blutungen ($p = 0,121$).

Diskussion:

In der Literaturübersicht variierte der Anteil der zufällig entdeckten ULMS bei Patientinnen mit Myom Resektionen von 0,07%⁹ bis 0,49%¹¹. Unser Anteil von 0,51% ist an der oberen Grenze der zuvor berichteten Werte. Diese Rate kann als hoch eingeschätzt werden, da unsere Abteilung auch ein Zentrum für gynäkologische Onkologie ist.

Morcellierung ist einer der am intensivsten diskutierten Faktoren in der Prognose bei Patientinnen mit ULMS. Mehrere Studien berichten über schlechtere Ergebnisse bei der Verwendung von intraperitonealer Morcellierung während der primären Operation, höchstwahrscheinlich aufgrund von intra-abdominaler Tumorzellverschleppung.¹⁵⁻¹⁸ In einer retrospektiven Unicenter Analyse von 56 ULMS Patientinnen berichteten Park et al. sowohl über ein schlechteres Gesamtüberleben als auch über ein schlechteres rezidivfreies Überleben bei Morcellierung.¹⁵ Ähnliche Ergebnisse wurden von George et al. in einer retrospektiven Unicenter-Analyse mit 58 ULMS Patientinnen publiziert. Diese Arbeitsgruppe zeigte ein schlechteres rezidivfreies Überleben und eine schlechtere Gesamtüberlebensrate für morcellierte Patientinnen.²⁰ Ebner et al. werteten in einer systematischen Übersichtsarbeit den Effekt der Tumormorcellierung und der chirurgischen Techniken aus. Die Auswertung zeigte, dass mindestens zwei Drittel der Patientinnen ULMS in frühen Stadien hatten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit unseren Ergebnissen, bei denen 66,8% unserer Patientinnen ein ULMS im FIGO-Stadium I und II aufwiesen. Zusätzlich fand diese Literaturrecherche heraus, dass Morcellierung bei ULMS im Frühstadium mit einer hohen Wahrscheinlichkeit der peritonealen Tumorzellverschleppung verbunden war und dass sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie Überleben reduziert waren.²³ Es gibt lediglich eine Studie, die zeigt, dass es keinen Unterschied in der Prognose zwischen ULMS Patientinnen mit und ohne Morcellierung gibt: Morice et al. führten eine retrospektive Unicenter Analyse bei 123 Patientinnen mit Gebärmuttersarkomen durch. Nicht signifikante Raten der Becken-Rezidive waren nach 3 Monaten bei Patientinnen erhöht, deren Uterus morcelliert wurde. Nach 6 Monaten waren die Raten der Beckenrezidive aber annähernd gleich. Das Gesamt- und das krankheitsfreie Überleben waren in beiden Gruppen ähnlich.¹⁸ Die Mehrheit unserer Patientinnen mit vermutetem Uterus myomatosus wurde mittels Laparotomie operiert. Den Ergebnissen der Literatur folgend, erwarteten wir bessere Ergebnisse für die abdominale Hysterektomie im Vergleich zur Laparoskopie / Morcellierung aufgrund der vermiedenen Tumorerreißung durch eine en-bloc-Resektion.^{18,20} Im Gegensatz dazu fanden wir aber heraus, dass Patientinnen, die morcelliert wurden bessere Ergebnisse beim Gesamt- und das rezidivfreien Überleben im Vergleich zu den nicht morcellierten

aufwiesen. Diese Ergebnisse blieben selbst nach Adjustierung für Alter, Grading, FIGO-Stadium, schnelles Wachstum, Uterus myomatosus und abnorme Blutungen unverändert. Dieser Vorteil in den Resultaten war statistisch nicht signifikant. Vergleicht man die morcellierten mit den nicht morcellierten Gruppen gibt es häufig Unterschiede bei den klinischen Faktoren wie z.B. beim Alter.²⁰ Patientinnen in der morcellierten Kohorte sind bei Diagnosestellung meist jünger, hatten aber ein schlechteres Gesamtergebnis. Jedoch assoziierten Zivanovic et al. jüngeres Alter mit besseren Ergebnissen bei ULMS.²¹ Bei ausschließlicher Adjustierung unserer Ergebnisse für die Eigenschaft Alter, hätte die Gruppe der Patientinnen, die nur morcelliert wurde, noch immer bessere Ergebnisse für das Überleben und die Gefahr von Rezidiven im Vergleich zu der nicht-morcellierten Gruppe. Aufgrund der Seltenheit von ULMS gab die Indikation eines mutmaßlichen Uterus myomatosus keinen Hinweis für die Diagnose ULMS, aber im Falle einer bestätigten Diagnose Uterus myomatosus hatten jene Frauen ein besseres Gesamtüberleben ($p = 0,03$). Abnorme Blutungen wurden als das häufigste präoperative Symptom beschrieben. Eine aktuelle Studie von Cantú de León zeigt, dass abnorme Blutungen als häufigstes Symptom zum Zeitpunkt der Diagnose vorkommen.¹² Unseren Ergebnissen nach, sind abnorme Blutungen ein Entscheidungsfaktor für eine frühzeitige Operation, der zu einer schnellen Diagnose führt. Nur wenige Studien berichten über ein schnelles Wachstum der Raumforderung.^{13,14} Der Literatur nach, ist schnelles Wachstum kein diagnostisches Werkzeug zur Unterscheidung zwischen ULMS und benignen Myomen. Wie in unserer Studie bestätigt, konnten nur 21,9% der Patientinnen ein schnelles Wachstum als Symptom aufweisen. Für schnelles Wachstum und abnorme Blutungen beobachteten wir keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und das rezidivfreie Überleben. Als Grenzen dieser Studie haben wir zu erwähnen, dass 66,7% der Patientinnen, die morcelliert wurden Stadium I nach FIGO hatten, verglichen mit 42,9% der Patientinnen die nicht morcelliert wurden. Dies könnte eine Erklärung für die besseren Ergebnisse nach Morcellierung sein, aber nur eingeschränkt, wie in den Ergebnissen der multivariablen Cox-Regressionsanalyse dargestellt wurde. In unserer Auswertung bemerkten wir, dass es eine hohe Anzahl von nicht näher definierten Tumorgraden und Resttumoren gab. Wir vermuten, dass diese Zahlen ihren Ursprung im diagnostischen Dilemma haben, verursacht durch morcelliertes und schlecht zu bewertendes Tumorgewebe. Über eine fehlende pathologische Bestimmung der Tiefe der Myometriumsinvasion und über die Unfähigkeit, die Grenzen der Läsion und der Nekrose zu bewerten wird in der Literatur berichtet.^{22, 24} Die Stärken unserer Studie waren, dass wir eine relativ hohe Anzahl von Patientinnen aus 16 gynäkologischen Abteilungen mit Hilfe eines

populationsbasierten klinischen Krebsregisters innerhalb des gleichen Gesundheitssystems analysiert haben. Komorbiditäten wurden in unserer Datenbank nicht registriert und sind somit nicht berücksichtigt worden, diese könnten sich aber auf das Gesamtüberleben auswirken. Auf Grund der Seltenheit der Diagnose ist die Zahl der Patientinnen in dieser Studie gering und daher empfehlen wir auch unsere Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Zusammenfassend haben wir gezeigt, dass Morcellierung nicht die erwartete ungünstige Wirkung hatte, so wie es in den meisten, aber nicht allen früheren Studien beschrieben wurde. Allerdings ist die Zahl der Patientinnen in dieser Studie zu klein, um eine klare Aussage über das Risiko von Morcellierung bei ULMS zu treffen. Deshalb sollte dieses operative Verfahren zur Gewebszerkleinerung zumindest bei Patientinnen vermieden werden, die Hinweise auf verdächtige Raumforderungen im Becken zeigen. Die Patientinnen, die sich (dennoch) eine laparoskopische Herangehensweise wünschen, was auch eine Morcellierung beinhaltet, müssen über das potenzielle Risiko informiert werden.

Ausblick

Das Leiomyosarkom des Uterus ist im Vergleich zu anderen Malignomen selten. Es wäre daher eine krebregisterübergreifende Arbeit in Bayern bzw. dem gesamten Bundesgebiet zu empfehlen um sehr aussagekräftige Datensätze und Ergebnisse generieren zu können.

Im Rahmen der Datenerfassung der Krebsregister wäre eine zusätzliche Miteinbeziehung von Komorbiditäten neben der Hauptdiagnose wünschenswert, weil Komorbiditäten starken Einfluss auf sämtliche Überlebensparameter haben.

Die Inzidenz für Sarkome ist im Allgemeinen gering, dennoch bedarf es zukünftig einer aussagekräftigeren präoperativen Diagnostik um Leiomyome besser von Leiomyosarkomen unterscheiden zu können.

Die Entwicklung eines prospektiven Risikoscores zur Identifikation von ULMS Risikogruppen wie 2015 von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe gefordert, sollte forciert werden.²⁸

Die Notwendigkeit einer sorgfältigen Aufklärung der Patientinnen über die Risiken bei Morcellierung sollte selbst bei so seltenen Malignomen wie dem Leiomyosarkom nicht zu kurz kommen.

Literatur

1. D'Angelo E, Prat J (2010) Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 116: 131—139
2. Koivisto-Korander R, Martinsen JI, Weiderpass E, Leminen A, Pukkala E (2012) Incidence of uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in Nordic countries: results from NORDCAN and NOCCA databases. *Maturitas*. 72(1):56-60.
3. Nam JH, Park JY (2010) Update on treatment of uterine sarcoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2236-42
4. Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. (2008) Prognostic factors and treatment outcomes of patients with uterine sarcoma: analysis of 127 patients at a single institution, 1989-2007. *J. Cancer Res Clin Oncol* 134:1277—87
5. Aviram R, Ochshorn Y, Markovitch O, et al. (2005) Uterine sarcomas versus leiomyomas: gray-scale and Doppler sonographic findings. *Clin Ultrasound* 33(1):10-3
6. Fukunishi H, Funaki K, Ikuma K, Kaji Y, Sugimura K, Kitazawa R, Kitazawa S. (2007) Unsuspected uterine leiomyosarcoma: magnetic resonance imaging findings before and after focused ultrasound surgery. *Int J Gynecol Cancer* 17(3):724-8
7. Chen SY, Chang DY, Sheu BC (2008) Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy with in situ morcellation for large uteri. *J Minim Invasive Gynecol*. 15(5):559-65
8. Anupama R, Ahmad SZ, Kuriakose S, Vijaykumar DK, Pavithran K, Seethalekshmy NV (2011) Disseminated peritoneal leiomyosarcomas after laparoscopic "myomectomy" and morcellation. *J Minim Invasive Gynecol*. 18(3):386-9
9. Kamikubeya TS, Etchebehere RM, Nomelini RS et al. Gynecological malignant neoplasias diagnosed after hysterectomy performed for leiomyoma in a university hospital. (2010) *Eur J Gynaecol Oncol* 31: 651—653
10. Inwald EC, Koller M, Klinkhammer-Schalke M, Zeman F, Hofstädter F, Lindberg P, Gerstenhauer M, Schüller S, Treeck O, Ortmann O (2015) Adjuvant endocrine therapy in pre- versus postmenopausal patients with steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from a large population-based cohort of a cancer registry. *J Cancer Res Clin Oncol*
11. Leibsohn S, d'Abiaing G, Mishell DR jr. et al. (1990) Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 162: 968—974; discussion 974—976
12. Cantú de León D, González H, Pérez Montiel D et al. (2013) Uterine sarcomas: review of 26 years at The Instituto Nacional de Cancerologia of Mexico. *Int J Surg* 11:518-523

13. Parker WH, Fu YS, Berek JS (1994) Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 383: 414—418
14. Leung F, Terzibachian JJ (2012) Re: “The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma”. *Gynecol Oncol* 124: 172-173; author reply 173
15. Park JY, Park SK, Kim DY et al. (2011) The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 122: 255-259
16. Perri T, Korach J, Sadetzki S et al. (2009) Uterine leiomyosarcoma does the primary surgical procedure matter? *Int J Gynecol Cancer* 19: 257-260
17. Oduyebo T, Rauh-Hain AJ, Meserve EE et al. (2014) The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 132: 360—365
18. Morice P, Rodriguez A, Rey A et al. (2003) Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: analysis of 123 patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 24: 237—240
19. Einstein MH, Barakat RR, Chi DS et al. (2008) Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease. *Int J Gynecol Cancer* 18:1065—1070
20. George S, Barysaukas C, Serrano C, Oduyebo T, Rauh-Hain JA, et al. (2014) Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 120(20):3154-8
21. Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, Leitao MM Jr, et al. (2012) A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 118(3):660-9
22. Rivard C, Salhadar A, Kenton K (2012) New challenges in detecting, grading, and staging endometrial cancer after uterine morcellation. *J Minim Invasive Gynecol* 19(3):313-6
23. Ebner F, Friedl TW, Scholz C, Schochter F, Janni W, Vorwerk E, deGregorio N (2015) Is open surgery the solution to avoid morcellation of uterine sarcomas? A systematic literature review on the effect of tumor morcellation and surgical techniques. *Arch Gynecol Obstet* 292(3):499-506
24. Ehdaivand S, Simon RA, Sung CJ, Steinhoff MM, Lawrence WD, Quddus MR (2014) Incidental gynecologic neoplasms in morcellated uterine specimens: a case series with follow-up. *Hum Pathol.* 45(11):2311-7

25. Pothuri B, Korach J, Sadetzki S, Oberman B, Fridman E, Ben-Baruch G (2006) Clinical outcome of atypical uterine smooth muscle tumors. ASCO, Annual Meeting 2006, Abstr. 15028
26. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm424443.htm> Stand: 10.07.2016
27. <http://www.springer.com/medicine/gynecology/journal/404> Stand: 31.07.2016
28. Beckmann MW, Juhasz-Böss I, Denschlag D, Gaß P, Dimpfl T, Harter P, Mallmann P, Renner SP, Rimbach S, Runnebaum I, Untch M, Brucker SY, Wallwiener D (2015) Surgical Methods for the Treatment of Uterine Fibroids - Risk of Uterine Sarcoma and Problems of Morcellation: Position Paper of the DGGG. Geburtshilfe Frauenheilkd. 75(2):148-164.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Buchholz bedanken der mir dieses aktuelle und interessante Thema großzügig überlassen hat und mit dem ich diese Arbeit ursprünglich geplant und begonnen habe.

Gleich viel Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Ortmann für seine aufschlussreichen Kommentare und seine wissenschaftliche Unterstützung beim Verfassen dieses Papers.

Ich bedanke mich auch sehr bei Frau Dr. Inwald die mich bei der Verfassung des Manuskripts und der Koordinierung mit dem Verlag unterstützt hat.

Ich danke auch Herrn Dr. Gerken für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung und für seine Ausführungen, die diese Arbeit bereichert haben.

Schließlich möchte mich noch bei Frau PD Dr. Klinkhammer-Schalke für die großartige Möglichkeit der Datenverwendung vom klinischen Krebsregister des Tumorzentrums Regensburg e.V. bedanken.

Effects of morcellation on long-term outcomes in patients with uterine leiomyosarcoma

W. Nemec¹ · E. C. Inwald¹ · S. Buchholz¹ · M. Klinkhammer Schalke² · M. Gerken² · O. Ortmann¹

Received: 28 December 2015 / Accepted: 24 March 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Objectives Clinical long-term outcomes of women with uterine leiomyosarcoma (ULMS) with different types of hysterectomy (open abdominal, vaginal, laparoscopic and switch from laparoscopic to open abdominal) were compared according to morcellation and other factors.

Materials The clinical cancer registry Regensburg (Germany) registered 64 patients between 2004 and 2013 with ULMS. A retrospective cohort analysis was performed using the Kaplan–Meier method to estimate 5-year overall survival (OAS), recurrence-free survival (RFS) and recurrence rates. To compare surgery with or without morcellation log rank test was used. To adjust for age, FIGO stage, grading and other factors multivariable Cox regression models were applied to estimate hazard ratios (HR).

Results In the cohort of 64 patients 15 underwent morcellation, preferably during laparoscopic surgery. Although numbers were small we performed analysis for OAS and RFS. Median OAS for morcellation was 10.6 vs. 6.4 years for non morcellation. 5y-OAS was 76.0 % for morcellation compared to 54.8 % in patients without morcellation ($p = 0.115$). Cox regression models rendered an unadjusted (univariable) HR 0.428 for morcellation vs. non-morcellation ($p = 0.125$) and an adjusted (multivariable) HR 0.644 ($p = 0.406$). 5y-RFR was 64.0 % compared to

42.8 % in patients without morcellation ($p = 0.104$; unadjusted HR 0.484, $p = 0.111$; adjusted HR 0.607, $p = 0.306$).

Conclusion In general, the prognosis of patients with ULMS is poor. In our cohort, women who underwent hysterectomy with morcellation had a better cumulative OAS and RFS than women without morcellation. Although we adjusted for differences between women with and without morcellation regarding age, grading and stage, there were no statistically significant differences between the groups.

Keywords Uterine leiomyosarcoma · Surgery · Morcellation · Survival

Introduction

Uterine leiomyosarcoma (ULMS) is a highly malignant, rapidly growing and a rare mesenchymal tumor which makes up to 1–2 % of uterine malignancies [1]. The annual incidence of ULMS is 0.64 per 100,000 women per year [2]. Treatment options include surgery, chemotherapy, hormone therapy, targeted therapy and radiotherapy or their combinations [3]. However, surgery is the most important treatment procedure [4]. In general, ULMS patients are asymptomatic, or its symptoms resemble those of a (benign) leiomyoma. At present there are no reliable radiological techniques available to differentiate ULMS from leiomyoma. This is why most patients with early stage ULMS are initially treated for myoma [5, 6]. Thus, a malignancy is often diagnosed postoperatively. Benefits and gaining popularity of laparoscopic over open abdominal surgical techniques also increase the use of tissue morcellation. Although only few studies on the safety of

W. Nemec and E.C. Inwald contributed equally to this paper.

✉ O. Ortmann
olaf.ortmann@klinik.uni-regensburg.de

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, University Medical Center Regensburg, Landshuter Straße 65, 93053 Regensburg, Germany

² Tumor Center Regensburg e.V., University Regensburg, Regensburg, Germany

morcellation in ULMS exist, there is evidence for the risk of disadvantageous inadvertently tumor tissue spreading [7, 8]. This study was performed to compare clinical outcomes of morcellation in patients with ULMS analysing data from a population based clinical cancer registry.

Materials and methods

First, a retrospective unicenter analysis was performed at the University Department of Gynecology and Obstetrics Regensburg (Bavaria, Germany) to verify incidental ULMS rate between 2008 to 2013 in patients with myoma resections. Using OPS codes version 2015 and ICD10 codes, patient data was scanned for the following keywords: laparoscopic supracervical hysterectomy (LASH) OPS code 5-682, hysterectomy (HE) OPS code 5-683 and myoma enucleation OPS code 5-681.8 and 0.9, diagnosis fibroid ICD10-D25 and malignancy of corpus uteri ICD10- C54.

Second, data from the Tumor Center Regensburg (Bavaria, Germany) were analysed. The database of this clinical cancer registry covers a population of more than 2.2 million people including the University Hospital Regensburg, 53 regional hospitals and more than 1500 practicing doctors. For this investigation 16 gynecological departments contributed surgery reports from patients with ULMS, which also included the collected data from the retrospective unicenter analysis mentioned above. Documentation included diagnosis, treatment, long term follow-up, course of disease, and mortality. Vital status was additionally obtained from regional registry offices and death certificates with end of follow-up in December 2014. Pathological records were reviewed for the current version (2009) of the International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO) staging for sarcomas. Descriptive statistics were applied to represent patients characteristics. A retrospective cohort analysis was performed using Kaplan–Meier method to estimate 5-year overall survival (OAS), recurrence free survival (RFS), and cumulative recurrence rates. To compare therapy with or without morcellation log rank test was used. To adjust for age, FIGO stage, grading, rapid growth, abnormal bleeding, and the diagnosis uterus myomatosis, multivariable Cox regression models were applied to estimate hazard ratios (HR). Additionally a forward stepwise variable selection was performed using conditional statistics. All statistical and descriptive analyses were performed using SPSS software version 22.0.

Cancer registration in Bavaria

In Bavaria, the law on the Bavarian Epidemiologic Cancer Registry (*Gesetz über das bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayern-BayKRG*) allows the continuous and

uniform data acquisition and processing of cancer incidences by means of an epidemiologic cancer registry [9]. The purpose of this law is to regulate cancer control and to improve data quality of cancer epidemiology. The Bavarian Epidemiologic Cancer Registry has to provide anonymous data for scientific research. Informed consent has to be given in accordance with the Declaration of Helsinki and is an indispensable precondition for data storage. Any physician has to adequately inform the patients about the intended or performed transmission of data to the registry. Patients also receive written information about these procedures. Each patient has the right to object data storage at any time. On the basis of this law, retrospective analyses of anonymous data require no additional ethics statement [9].

Results

Between January 2008 and December 2013 a total of 984 patients with myomata were treated with hysterectomy at the Department of Gynecology and Obstetrics, University of Regensburg. The proportion of incidental ULMS among the myoma resections in this period was 0.51 % ($n = 5$). Two women underwent open abdominal and three patients laparoscopic hysterectomy. In a second step we performed outcome analysis in a smaller subset of 75 patients with histological proven ULMS documented in the clinical cancer registry of the Tumor Center Regensburg between January 2004 and December 2013 in the region of Upper Palatinate and Lower Bavaria (10 years). Due to incomplete follow-up data 11 patients were excluded. Thus, a cohort of 64 patients treated in 16 departments remained for subsequent statistical analyses. The average age at diagnosis was 53.8 years, median age was 52.9 years. Preoperatively three main initial diagnostical parameters could be identified from clinical records: rapid growth of myoma or the uterus (21.9 %, $n = 14$), uterus myomatosis (54.7 %, $n = 35$), and abnormal bleeding (42.2 %, $n = 27$). FIGO stage was distributed as follows: I in 31, II in 13, III in 7, and IV in 10 patients (Table 1). In three women staging was not available. All patients (100 %) received primary surgery. 67.2 % ($n = 43$) of all patients underwent laparotomy, 17.2 % ($n = 11$) had a laparoscopic approach (LASH and TLH), 9.4 % ($n = 6$) were performed vaginally and the remaining 6.3 % ($n = 4$) had a switch from laparoscopic to open abdominal hysterectomy. In 15 women morcellation was used (23.4 %). In 15.6 % ($n = 10$) radiotherapy, in 14.1 % ($n = 9$) chemotherapy, and in 6.3 % ($n = 6$) radio- and chemotherapy was administered as additional treatment. 41 women (64.1 %) did not receive any additional primary therapy. The basic characteristics of patients compared with and without morcellation are summarized in Table 1.

Table 1 Patient and tumor characteristics depending on surgery

		Morcellation						<i>P</i> value*
		Yes		No		Total		
		Count	%	Count	%	Count	%	
Age at diagnosis	0–49	9	60.0	15	30.6	24	37.5	0.115
	50–59	4	26.7	20	40.8	24	37.5	
	60+	2	13.3	14	28.6	16	25.0	
Rapid increase in size as symptom	Yes	3	20.0	11	22.4	14	21.9	0.841
	No	12	80.0	38	77.6	50	78.1	
Uterus myomatosus as symptom	Yes	11	73.3	24	49.0	35	54.7	0.097
	No	4	26.7	25	51.0	29	45.3	
Abnormal uterine bleeding as symptom	Yes	8	53.3	19	38.8	27	42.2	0.318
	No	7	46.7	30	61.2	37	57.8	
FIGO	I	10	66.7	21	42.9	31	48.4	0.137
	II	1	6.7	12	24.5	13	20.3	
	IIIA/B	0	0.0	5	10.2	5	7.8	
	IIIC	1	6.7	1	2.0	2	3.1	
	IVA	0	0.0	2	4.1	2	3.1	
	IVB	1	6.7	7	14.3	8	12.5	
	Na	2	13.3	1	2.0	3	4.7	
FIGO (compiled)	I	10	66.7	21	42.9	31	48.4	0.024
	II–IV	3	20.0	27	55.1	30	46.9	
	Na	2	13.3	1	2.0	3	4.7	
Grading	1	5	33.3	9	18.4	14	21.9	0.354
	2	4	26.7	9	18.4	13	20.3	
	3	5	33.3	20	40.8	25	39.1	
	X	1	6.7	11	22.4	12	18.8	
Total residual tumor classification	R0	4	26.7	21	42.9	25	39.1	0.110
	R1	0	0.0	4	8.2	4	6.3	
	R2	1	6.7	8	16.3	9	14.1	
	Na	10	66.7	16	32.7	26	40.6	
Surgery	Laparotomy	3	20.0	40	81.6	43	67.2	<0.001
	Laparoscopic HE	7	46.7	4	8.2	11	17.2	
	Vaginal HE	4	26.7	2	4.1	6	9.4	
	Switch	1	6.7	3	6.1	4	6.3	
Primary therapy	OP + CHT + Rad	1	6.7	3	6.1	4	6.3	0.230
	OP + CHT	0	0.0	9	18.4	9	14.1	
	OP + Rad	4	26.7	6	12.2	10	15.6	
	OP	10	66.7	31	63.3	41	64.1	
Vital status	Alive	11	73.3	27	55.1	38	59.4	0.208
	Deceased	4	26.7	22	44.9	26	40.6	
Recurrence	No	11	73.3	32	65.3	43	67.2	0.562
	Yes	4	26.7	17	34.7	21	32.8	
Local recurrence	No	14	93.3	44	89.8	58	90.6	0.681
	Yes	1	6.7	5	10.2	6	9.4	
Recurrent distant metastasis	No	11	73.3	35	71.4	46	71.9	0.886
	Yes	4	26.7	14	28.6	18	28.1	

Table 1 continued

		Morcellation						<i>P</i> value*
		Yes		No		Total		
		Count	%	Count	%	Count	%	
Vital and recurrence status	Alive and recurrence-free	9	60.0	21	42.9	30	46.9	0.244
	Deceased or recurrent	6	40.0	28	57.1	34	53.1	
	Total	15	100.0	49	100.0	64	100.0	

na not available

* *P* value for Pearson's Chi-square test

The mean age for morcellation was 50.7 ± 8.5 years (median age 48.7) compared to non-morcellation with 54.7 ± 11.7 years (median age 54.6). In the morcellation group 66.7 % ($n = 10$) had FIGO stage I and 33.3 % ($n = 5$) G1 tumors. In the non-morcellation group FIGO stage and grading was higher with only 42.9 % ($n = 21$) FIGO stage I and 18.4 % ($n = 14$) G1 tumors. Residual tumor classification was not available in 66.7 % ($n = 10$) of the patients with morcellation.

Survival analysis

The Kaplan–Meier estimator for median follow-up was 5.5 years (95 % CI: 4.0–7.1). 40.6 % ($n = 26$) of patients died, whereas 59.4 % ($n = 38$) were alive. Mean and median OAS for all patients were 5.9 and 5.5 years. 5-year OAS (5Y-OAS) was 59.9 %. Mean and median RFS for all patients were 5.7 and 3.1 years. 5-year RFS (5Y-RFS) was 47.8 %. 26.7 % ($n = 4$) of the patients with morcellation and 44.9 % ($n = 22$) of the patients without morcellation died. Median OAS for morcellation was 10.6 and 6.4 years for non morcellation. 5y-OAS was 76.0 % compared to 54.8 % in patients without morcellation ($p = 0.115$). Unadjusted HR derived from Cox-regression for patients

with morcellation was 0.428 ($p = 0.125$), adjusted HR was 0.644 ($p = 0.460$; Tables 2, 3). 5y-RFS was 64.0 % compared to 42.8 % in patients without morcellation ($p = 0.104$; unadjusted HR 0.484, $p = 0.111$; adjusted HR 0.607, $p = 0.306$; Tables 2, 4). Due to the small number of cases the results were non-significant. For both OAS and RFS a forward stepwise variable selection identified FIGO stage, grading and uterus myomatosis as significant prognostic factors in the Cox regression model. Recurrent disease in the morcellation group was 26.7 % ($n = 4$) vs. 34.7 % ($n = 17$) in the non morcellation group. The cumulative 5-year rate for all recurrences (local and distant) was 23.0 % among ULMS patients with morcellation compared to 43.2 % in patients without morcellation. 5-year local recurrence rate was 6.7 % vs. 11.7 % in patients that received surgery without morcellation. The 5-year distant recurrence rate was 16.0 % vs. 18.3 % in patients with or without morcellation. Patients with FIGO I stage showed the best 5y-OAS with 73.4 % in contrast to FIGO II-IV (40.9 %). Median OAS for FIGO stage I was 10.6 years, compared to FIGO stages II-IV with only 3.6 years. Pairwise comparison for the three main initial diagnostic parameters for better OAS showed only significance for the indication uterus myomatosis ($p = 0.003$) compared to non significant results for rapid growth of a

Table 2 Overall and recurrence-free survival, and cumulative recurrence rates depending on surgery (results from Kaplan–Meier and Cox-Regression analyses)

Outcome	Morcellation yes	Morcellation no	<i>P</i> value log-rank	Hazard ratio unadjusted (<i>P</i> value)	Hazard ratio adjusted ^a (<i>P</i> value)
Median OAS (years)	10.6	6.4			
5Y-OAS rate	76.0 %	54.8 %	0.115	0.428 (0.125)	0.644 (0.406)
Median RFS (years)	9.6	6.5			
5Y- RFS rate	64 %	42.8 %	0.104	0.484 (0.111)	0.607 (0.306)
5Y Recurrence rate	23.0 %	43.2 %	0.204		
5Y local Recurrence rate	6.7 %	11.7 %	0.579		

^a Adjusted for age, grading, FIGO stage, rapid growth, uterus myomatosis and abnormal bleeding

Table 3 Multivariable analysis of overall survival (OAS) by morcellation

Characteristics	<i>P</i> value	HR	Lower-95 % CI	Upper-95 % CI
Morcellation yes vs. no	0.460	0.644	0.200	2.071
Grading 1	0.006	1.000		
Grading 2	0.594	0.634	0.119	3.384
Grading 3	0.141	2.710	0.717	10.238
Grading x	0.279	0.350	0.052	2.339
FIGO I	0.068	1.000		
FIGO II-IV	0.020	3.044	1.187	7.804
FIGO na	0.986	0.000	0.000	
Uterus myomatosus yes vs. no	0.023	0.367	0.155	0.869

Data were adjusted for age, grading, FIGO stage, rapid growth, uterus myomatosus and abnormal bleeding. In a forward selection procedure only the above additional variables persisted as significant prognostic factors for OAS

Table 4 Multivariable analysis of recurrence free survival (RFS) by morcellation

Characteristics	<i>P</i> value	HR	Lower-95 % CI	Upper-95 % CI
Morcellation yes vs. no	0.306	0.607	0.233	1.580
Grading 1	0.004	1.000		
Grading 2	0.924	1.077	0.233	4.970
Grading 3	0.036	4.359	1.100	17.277
Grading x	0.808	1.222	0.241	6.189
FIGO I	0.002	1.000		
FIGO II-IV	0.002	3.775	1.640	8.687
FIGO na	0.015	10.158	1.582	65.208
Uterus myomatosus yes vs. no	0.048	0.461	0.214	0.994

Data were adjusted for age, grading, FIGO stage, rapid growth, uterus myomatosus and abnormal bleeding. In a forward selection procedure only the above additional variables persisted as significant prognostic factors for RFS

myoma or the uterus in general ($p = 0.801$) and abnormal bleeding ($p = 0.121$).

Discussion

By reviewing literature for incidental ULMS rate in patients with myoma resections the percentages varied from 0.07 [10] to 0.49 [11]. Our percentage of 0.51 is at the upper bound of values reported previously. The rate may be overestimated since our department is also a center for gynecologic oncology. In the cohort of 64 patients 15 patients underwent morcellation. This number is lower than in other studies where up to 45 % of all reviewed patients underwent morcellation [12]. Median OAS for morcellation was 10.6 vs. 6.4 years for non morcellation. 5y-OAS was 76.0 % for morcellation compared to 54.8 % in patients without morcellation. 5y-RFR was 64.0 % compared to 42.8 % in patients without morcellation. These differences in the results were not statistically significant. Better outcomes of patients who were treated by surgery

with morcellation could result from earlier stages and better grading of their disease. Morcellation is actually one of the most intensively discussed factors of prognosis in patients with ULMS. Several studies have been published reporting worse outcome after use of intraperitoneal morcellation in primary surgery, most likely due to intra-abdominal spreading of malignant tissue [12–15]. In a retrospective unicenter analysis including 56 ULMS patients for FIGO stages I and II (44.6 % had morcellation) and a mean follow-up of 52 months Park et al. found a poorer OAS (73 % compared to 46 %) and RFS (65 % compared to 40 %) for patients who underwent morcellation [12]. Similar results were reported by George et al. Their retrospective unicenter analysis with 58 ULMS patients (32.8 % had morcellation) and a minimum 6 months follow-up demonstrated a poorer RFS (10.8 compared to 39.6 months) and poorer OAS rate at 36 months (64 % compared to 73 %) for patients who underwent morcellation [16]. A systematic review performed by Ebner et al. evaluated 16 articles on the effect of tumor morcellation and surgical techniques showed that at

least two-thirds of the cases were early stage ULMS. These findings are consistent with our results where 66.8 % of our ULMS patients had FIGO Stage I and II. Moreover, this systematic literature review found that morcellation in early-stage ULMS was associated with a high probability of peritoneal dissemination and reduced OAS and RFS [17]. There is only one study showing that there is no difference in prognosis between a group with and without morcellation. Morice et al. conducted a retrospective uni-center analysis in 2003 analyzing 123 patients with uterine sarcoma (28 % had morcellation). Recurrence was observed in 87 patients. Non significant rates ($p = 0.25$) of pelvic recurrence after 3 months were increased in patients who underwent uterine morcellation. After 6 months the rates of pelvic recurrences were not different (10 % compared to 10.4 % for morcellation). Overall and disease-free survival were similar in both groups [15]. The majority (67.2 %) of our patients with presumed uterus myomatosis was treated by laparotomy. Following the results from literature we expected better results for abdominal hysterectomies compared to laparoscopy/morcellation, because of avoided tumor disruption by en bloc resection [15, 16]. In contrast we found that patients who underwent morcellation had a better outcome in OAS and RFS compared to non morcellation, even after adjustment for age, grading, FIGO stage, rapid growth, uterus myomatosis, and abnormal bleeding (Fig. 1; Table 2). This advantage in outcome results was not statistically significant. Comparing morcellation and non morcellation groups there are often disparities in clinical factors, e.g., age [16]. Patients in the morcellation cohort are mostly younger at diagnosis, but had a worse outcome. However, Zivanovic, et al.,

associated younger age with better outcome in ULMS [18]. Adjusting our results for age alone, the group of patients that received morcellation still had a better outcome compared to the non morcellation group as far as survival and risk of recurrences are concerned. Due to the rarity of ULMS the indication of a presumed uterus myomatosis shows no evidence for ULMS diagnosis, but in confirmed diagnosis those women had a better OAS ($p = 0.03$). Abnormal bleeding was described as the most common preoperative symptom. A recent study performed by Cantú de León in 2013 reported abnormal bleeding in 46.7 % as the most frequent symptom at the time of diagnosis [19]. Interpreting our results, abnormal bleeding is a decision factor for early surgery, leading to a quick diagnosis. Few studies report about rapid growth [20, 21]. According to the literature rapid growth is no diagnostic tool for discrimination between ULMS and myoma. As confirmed in our study only 21.9 % of the patients having rapid growth as symptom. For rapid growth and abnormal bleeding we observed no significant influence on OAS and RFS. As limitations of this study we have to mention that 10 out of 15 (66.7 %) patients in whom morcellation was performed had FIGO stage I compared to 42.9 % of patients without morcellation. This might be an explanation for better outcomes after morcellation, but only in part which is shown by the results of the multivariable Cox regression analysis. In our evaluation we noticed that there was a high number of undefined gradings (26.6 % Gx and 26.7 % among them had morcellation) and residual tumors (40.6 % Rx and 66.7 % among them had morcellation). We hypothesized that those numbers resulted from the diagnostical dilemma caused by morcellated tumor tissue. Missing pathological determination of depth of myometrial invasion and the inability to evaluate the borders of the lesion and the necrosis are reported in literature [22–24]. If the better outcomes were real then it could be possible that with respect to embryologically determined compartment association and topical information of tumor cells and hosts immune system at least part of the ULMS are not able to implant on the peritoneal surface. The strengths of our study were that we analysed a relatively high number of patients from 16 gynecological departments in the setting of a population-based clinical cancer registry within the same health care system. Comorbidities were not registered in our database and have consequently not been taken into account, which may have an effect on OAS. Moreover, the number of patients included in this study is still small and therefore results have to be interpreted with caution. In conclusion, we described that morcellation had not the anticipated unfavorable effect as described in most but not all previous studies. However, the number of patients in this study is too small to draw a clear conclusion concerning the risk of morcellation of ULMS. Therefore, it

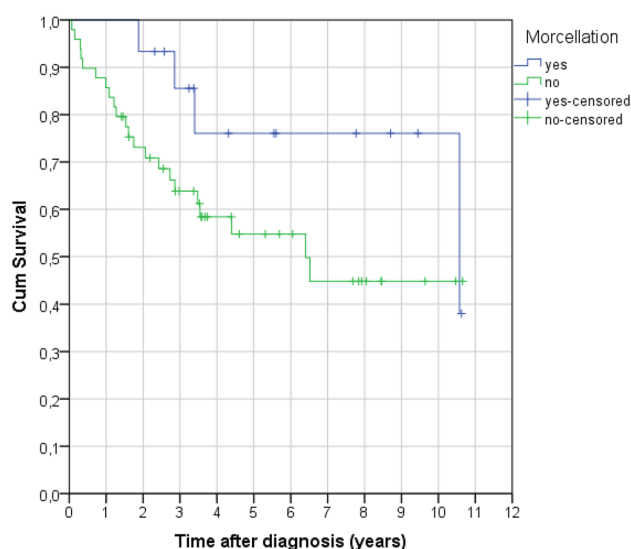


Fig. 1 Kaplan–Meier plot of overall survival of patients treated by surgery with morcellation vs. non-morcellation

should be avoided at least in patients who show evidence for suspicious pelvic masses. Those who desire laparoscopic techniques that include morcellation have to be informed about the potential risk.

Compliance with ethical standards

Ethical standards All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Human and animal rights statement This article is a retrospective study and does not contain any studies with human participants or animals performed of any of the authors.

References

- D'Angelo E, Prat J (2010) Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 116:131–139
- Harlow BL, Weiss NS, Lofton S (1986) The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst* 76(3):399–402
- Nam JH, Park JY (2010) Update on treatment of uterine sarcoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 22(1):36–42
- Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT et al (2008) Prognostic factors and treatment outcomes of patients with uterine sarcoma: analysis of 127 patients at a single institution, 1989–2007. *J Cancer Res Clin Oncol* 134:1277–1287
- Aviram R, Ochshorn Y, Markovitch O et al (2005) Uterine sarcomas vs. leiomyomas: gray-scale and Doppler sonographic findings. *Clin Ultrasound* 33(1):10–13
- Fukunishi H, Funaki K, Ikuma K, Kaji Y, Sugimura K, Kitazawa R, Kitazawa S (2007) Unsuspected uterine leiomyosarcoma: magnetic resonance imaging findings before and after focused ultrasound surgery. *Int J Gynecol Cancer* 17(3):724–728
- Chen SY, Chang DY, Sheu BC (2008) Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy with in situ morcellation for large uteri. *J Minim Invasive Gynecol* 15(5):559–565
- Anupama R, Ahmad SZ, Kuriakose S, Vijaykumar DK, Pavithran K, Seethalekshmy NV (2011) Disseminated peritoneal leiomyosarcomas after laparoscopic “myomectomy” and morcellation. *J Minim Invasive Gynecol* 18(3):386–389
- Inwald EC, Koller M, Klinkhammer-Schalke M, Zeman F, Hofstädter F, Lindberg P, Gerstenhauer M, Schüler S, Treeck O, Ortmann O (2015) Adjuvant endocrine therapy in pre- vs. postmenopausal patients with steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from a large population-based cohort of a cancer registry. *J Cancer Res Clin Oncol* 141:2229–2240
- Kamikubeya TS, Etchebehere RM, Nomelini RS et al (2010) Gynecological malignant neoplasias diagnosed after hysterectomy performed for leiomyoma in a university hospital. *Eur J Gynaecol Oncol* 31(6):651–653
- Leibsohn S, d'Abiaing G, Mishell Jr DR et al (1990) Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 162:968–974 (discussion 974–976)
- Park JY, Park SK, Kim DY et al (2011) The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 122:255–259
- Perri T, Korach J, Sadetzki S et al (2009) Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter? *Int J Gynecol Cancer* 19:257–260
- Oduyebo T, Rauh-Hain AJ, Meserve EE et al (2014) The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma. *Gynecol Oncol* 132:360–365
- Morice P, Rodriguez A, Rey A et al (2003) Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: analysis of 123 patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 24:237–240
- George S, Barysaukas C, Serrano C, Oduyebo T, Rauh-Hain JA et al (2014) Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 120(20):3154–3158
- Ebner F, Friedl TW, Scholz C, Schochter F, Janni W, Vorwerk E, deGregorio N (2015) Is open surgery the solution to avoid morcellation of uterine sarcomas? A systematic literature review on the effect of tumor morcellation and surgical techniques. *Arch Gynecol Obstet* 292(3):499–506
- Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, Leitao MM Jr et al (2012) A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 118(3):660–669
- Cantú de León D, González H, Pérez Montiel D et al (2013) Uterine sarcomas: review of 26 years at The Instituto Nacional de Cancerología of Mexico. *Int J Surg* 11:518–523
- Parker WH, Fu YS, Berek JS (1994) Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 383:414–418
- Leung F, Terzibachian JJ (2012) Re: “The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma”. *Gynecol Oncol* 124:172–173 (author reply 173)
- Rivard C, Salhadar A, Kenton K (2012) New challenges in detecting, grading, and staging endometrial cancer after uterine morcellation. *J Minim Invasive Gynecol* 19(3):313–316
- Ehdaivand S, Simon RA, Sung CJ, Steinhoff MM, Lawrence WD, Quddus MR (2014) Incidental gynecologic neoplasms in morcellated uterine specimens: a case series with follow-up. *Hum Pathol* 45(11):2311–2317
- Einstein MH, Barakat RR, Chi DS et al (2008) Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease. *Int J Gynecol Cancer* 18:1065–1070